Istituto di Patologia Generale della R. Univ. di Napoli

Studi sull' intossicazione proteica.
IV. Tossicità del latte e suoi derivati

DI

F. PENTIMALLI

Off. TIPOGRAFICA :: :: :: ::
A. Caldarola :: :: :: :: :: :: ::
NAPOLI, Strada Trinità Maggiore 12:

Studi sull'intossicazione proteica.

IV. Tossicità del latte e suoi derivati

di

F. PENTIMALLI

Quasi tutte le ricerche fatte, per gli scopi più diversi, con l'introduzione parenterale di siero di sangue, furono ripetute per il latte, la cui costituzione è tanto vicina a quella del siero. Ma la tossicità del latte, invero, fu completamente studiata solo da Besredka (1), dopo qualche accenno fatto da Arthus (2) nella sua prima nota sull'anafilassi, e dopo le osservazioni di Rosenau e Anderson (3), i quali trovarono che, nelle cavie che avevano ricevuto 1 cm^3 di latte sotto la pelle, una seconda iniezione, di 10 cm^3, nel peritoneo, fatta dopo circa un mese dalla prima, determinava disturbi gravi, con carattere specifico. Besredka ha stabilito che nelle cavie sensibilizzate, si può determinare l'esito letale, in alcuni minuti, iniettando da 1/4 a 1/20 di cm^3 nel cervello. Il potere sensibilizzante ed il potere tossico del latte, resistono al riscaldamento a 100° ed anche a 120°; ad un riscaldamento superiore (130°) diminuiscono notevolmente, mentre il potere vaccinante si conserva ancora. La caseina, secondo l'Autore, ha le stesse proprietà del latte intero; il siero di latte, invece, può e non può sensibilizzare, secondo i casi, ma è sempre vaccinante e non è giammai tossico. Una vaccinazione antianafilattica fu realizzata da Besredka sia per via del retto, che per via boccale; ma una specificità assoluta non fu confermata, giacchè cavie anafilattizzate con latte di vacca, reagirono con quello di capra.

---

(1) Besredka — Annales de l'Institut Pasteur. Vol. 23. 1909.

(2) Arthus — Comptes rendus Soc. Biol. 1903.

(3) Rosenau e Anderson — Bull. Labor. d'hyg. Washinton. 1906.

Questa specificità dell'antigeno anafilattico del latte fu oggetto di numerose ricerche, specialmente in confronto con quella del siero, per la possibilità che animali nel periodo in cui dànno latte possano diventare spontaneamente sensibili verso il loro stesso latte. Ma, al riguardo, gli esperimenti positivi di Uhlenhuth e Clough (4) non furono confermati da Felländer (5). Tra siero e latte di vacca, come tra siero di sangue umano e latte di donna, si rendono evidenti, con metodi anafilattici, delle differenze, giacchè il siero prepara sempre molto meglio verso il siero omologo, che non verso latte omologo, o viceversa (Besrdeka, Wells (6). Quanto ai derivati del latte, fu sperimentato il potere tossico della caseina, che Besredka dichiara avere uguali proprietà del latte intiero; Wells, con la caseina, ha avuto, perfino, in ricerche anafilattiche, migliori risultati che con una corrispondente quantità di latte, e ciò starebbe a provare che le sostanze proteiche purificate, quanto a proprietà anafilattiche, per lo meno non agiscono più debolmente del materiale che è servito alla loro preparazione. Il latte, infine, conterrebbe, secondo Kleinschmidt (7), oltre alla caseina, altre sostanze anafilattizzanti.

Esperimenti

Per le presenti ricerche furono usati esclusivamente conigli, nei quali il trattamento avvenne sempre per mezzo di iniezioni endovenose. Le sostanze adoperate sono:

1.° Latte di vacca, crudo, appena munto dall'animale, previa sterilizzazione con alcool ed etere del capezzolo.

2.° Latte di vacca, portato all'ebollizione, per la durata di 3 minuti; dopo raffreddamento, era tolta via la pellicola, consistente di caseina con poca albumina, che si forma a contatto dell' aria.

3.° Latte di vacca, centrifugato per 30 minuti, con centrifuga elettrica a 5000 giri al minuto, ottenendo con ciò una quasi completa scrematura del latte.

4.° Caseina purissima Kahlbaum sciolta in soluzione fisiològica, con l'aggiunta di qualche cristallino di carbonato sodico.

Seguono ora i protocolli sperimentali:

---

(4) Uhlenhuth e Clough — Arb. a. d. Kais. Ges. Amt. Bd. 31. 1911.
(5) Felländer — Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 68. 1911.
(6) Wells — Gourn. of infect. discas., Vol. 5, 1908.
(7) Kleinschmidt — Monatsschrift f. Kinderheilk. Bd. 10. 1911.

A. Esperimenti con latte

Coniglio N.° 1 (di prot. α) peso gr. 1700. Riceve una iniezione endovenosa di cm^3 4 di latte; si uccide, dopo 24 ore, per altri scopi.

Coniglio N.° 2 (di prot. 47) peso gr. 1450. Nei giorni 20 e 23 dic. (1919) riceve 5 cm^3 di latte; muore la sera del 25 dicembre.

Coniglio N.° 3 (di prot. 2) peso gr. 1300. È iniettato endovenosamente, come segue: 23 giugno (1919) cm^3 1,30; 28 giugno, 2 cm^3; 2, 3, 5 luglio, 5 cm^3. Immediatamente dopo l'ultima iniezione, l'animale è assalito da forti convulsioni, alle quali segue la morte.

Coniglio N.° 4 (di prot. A, 10) peso gr. 1600. Nei giorni 30 Nov. (1920) e 1, 2, 3 Dic. è iniettato, rispettivamente, con 10, 8. 7, 6 cm di latte. A partire dal 4 dic. il trattamento continua col metodo delle iniezioni subentranti, e cioè la quantità di sostanza da iniettare in un giorno viene divisa in due porzioni, iniettate con intervallo di circa mezz'ora l'una dall'altra. Nei giorni 4, 5, 6, 7, 8 dic. riceve 3 + 4 cm^3; nei giorni 10 e 11 dic. 3 + 5 cm^3. Muore, con sintomi anafilattici, subito dopo la 2.ª iniezione dell' 11 dicembre.

Coniglio N.° 5 (di prot. A, 17) peso gr. 1680. Nei giorni 8, 12, 15, 19 marzo (1921), riceve, rispettivamente, 10, 9, 8, 7 cm^3 di latte; muore immediatamente dopo l'ultima iniezione, con convulsioni generali.

Coniglio N.° 6 (di prot. A, 16) peso gr. 2000. Nei giorni 3, 5, 8 marzo (1921) riceve iniezione endovenosa, rispettivamente, di 10, 9, 8 cm^3 di latte, senza presentare alcun fenomeno evidente, dopo l'iniezione. Il 12 marzo, l'iniezione di 8 cm^3, provoca convulsioni e nistagmo orizzontale, a scosse ampie, bilaterale; i quali fenomeni si dileguano con la somministrazione di etere all' animale. Il 15 Marzo, l' iniezione della stessa quantità (8 cm^3) di latte, causa forti convulsioni, senza nistagmo, e senza modificazioni pupillari; mentre si somministra l'etere, si pratica la respirazione artificiale; le convulsioni durano soltanto pochi minuti. Di poi, l'animale giace assai abbattuto, senza potersi reggere, anche, se sollevato per la pelle del dorso, ricade in grande accasciamento. La respirazione è ora frequentissima e superficiale. All'indomani si trova morto.

Coniglio N.° 7 (di prot. 46) peso gr. 1730. Riceve una iniezione endovenosa di 5 cm^3 di latte nei giorni 20, 23, 27, e 30 dic. (1919); il 3 gennaio è iniettato con 7 cm^3; muore dopo pochi minuti con sintomi di anafilassi.

Coniglio N. 8 (di prot. A, 1) peso gr. 1860. Questo animale, dal 30 Nov. (1920) all'11 dicembre, subisce lo stesso trattamento del coniglio N.° 4. Di poi, è iniettato anche nei giorni 12, 13, 14 dicembre con 3 + 5 cm^3; muore, con convulsioni generali, subito dopo l'ultima iniezione.

Coniglio N.° 9 (di prot, A, 8) peso gr. 1710. Il trattamento ha luogo come segue: 1 Marzo (1921) 10 cm^3; 5 marzo, 9 cm^3; 12 marzo, 8 cm^3; 15 marzo, 8 cm^3; dopo quest' ultima iniezione, si osservano nell'animale oscillazioni pendolari della testa, e nistagmo bilaterale, con moderata midriasi. Questi fenomeni durano soltanto qualche minuto. Il 19 marzo si pratica un'altra iniezione di 7 cm^3 di latte; subito dopo ricompare il nistagmo, seguito da forti convulsioni che portano a morte l' animale.

Coniglio N.° 10 (di prot. X_2) peso gr. 2120. Nei giorni 21, 22 e 23 maggio (1920) riceve ogni volta 8 cm^3 di latte. Di poi, il trattamento continua col metodo delle iniezioni subentranti, per un totale di 8 cm^3 nei giorni 25 e 26 maggio, e di 10 cm^3, nei giorni 31 maggio e 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8 giugno. Muore il 9 giugno, dopo circa 30 ore dall' ultima iniezione.

Coniglio N.° 11 (di prot, A, 2) peso gr. 1900. Medesimo trattamento del coniglio N.° 8 dal 30 Novembre (1920) al 14 dicembre. Dipoi, è iniettato con 3 + 5 cm^3 nei giorni 15, 16, 17, 18, 19, 20 dicembre. Dopo la 2.ª iniezione del 18 dicembre, l'animale ha avuto leggieri sintomi di anafilassi; ha sopportato bene una eguale dose il 19 dicembre; tuttavia muore dopo la 2.ª iniezione, del 20 dic., con fatti convulsivi generali.

Coniglio N.° 12 (di prot. A, 20) peso gr. 1980. Riceve il seguente trattamento; 8 marzo (1921), 10 cm^3; 12 e 15 marzo 8 cm^3; 19, 22, 26 marzo e 11 aprile, 7 cm^3. Muore subito dopo l'ultima iniezione con forti convulsioni.

Coniglio N.° 13 (di prot. 4) peso gr. 1400. Il 23 giugno (1919) è iniettato con 1 ½ cm^3 di latte, il 28 giugno con 2 cm^3; dipoi, ogni volta con 5 cm^3, nei giorni 2, 3, 5, 7, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 28 luglio. Giammai si è potuto osservare alcun fenomeno di anafilassi dopo l'iniezione. Si uccide il 29 luglio, dopo 24 ore dall'ultima iniezione.

Coniglio N.° 14 (di prot. A, 6) peso gr. 2100. Il trattamento comincia il 22 gennaio (1921) con 10 cm^3; nei giorni 29 genn. e 1 febbr. riceve 8 cm^3; nei giorni 5, 8, 12, 15, 22, 26 febbraio, 7 cm^3. Il 1 marzo si iniettano 6 cm^3; dopo circa 15 minuti dall' iniezione, l'animale è ad un tratto assalito da convulsioni generali che lo portano a morte.

Coniglio N.° 15 (di prot. A, 4) peso gr. 1400. Dal 30 Nov. (1920) al 20 dic. riceve lo stesso trattamento del coniglio N.° 11. In seguito, è iniettato come segue: 23 dic. 5 cm^3; 7, 11, 15, 18, 22 gennaio, 6 cm^3. Muore, con sintomi di anafilassi, immediatamente dopo l' ultima iniezione.

Coniglio N.° 16 (di prot. A, 9) peso gr. 1800. Dal 1.° al 19 marzo (1921) riceve il medesimo trattamento del coniglio N.° 9. In seguito, è inoculato, con 7 cm^3 di latte, nei giorni 22, 26 marzo e 11 aprile, con 6 cm^3, nei giorni 13, 15, 18, 20, 22, 25 aprile. Subito dopo l' ultima

iniezione, insorge un forte nistagmo, seguito da convulsioni, e da morte.

Coniglio N.º 17 (di prot. 37) peso gr. 2300. Il 12 dic. (1919) riceve una iniezione di cm³ 2,30 di latte; eguale quantità nei giorni 14, 16 e 18 dic. Nei giorni 18, 20, 23, 27, 30 dic. e 3, 6, 10 14 gennaio riceve ogni volta 5 cm³; il 16 genn. 2 cm³; il 21 genn. 3 cm³; il 23 genn. 3 cm³; il 26, 28, 30 gennaio e 2, 6, 9 febbr. riceve ogni volta 5 cm³; nei giorni 11 e 13 febbr. riceve 6 cm³. Si uccide per altri scopi, il 14 febbraio, dopo 24 ore dall'ultima iniezione.

Coniglio N.º 18 (di prot. A, 5) peso gr. 2000. Medesimo trattamento del coniglio N.º 14 dal 22 gennaio (1921) al 1.º marzo; l'iniezione fatta in questo giorno lascia l'animale assai abbattuto per parecchie ore. Così pure una iniezione di 6 cm³ fatta il 5 marzo. Tuttavia, l'animale sopporta ancora, senza evidenti fenomeni tossici, la iniezione di 6 cm³ nei giorni seguenti: 8, 12, 15, 19 marzo. Il 22 marzo, si fa un'altra iniezione della stessa quantità: dopo circa tre minuti, intervengono convulsioni generali, seguite da morte.

Coniglio N. 19 (di prot. 1) peso gr. 1600. Il 23 giugno (1919) è inoculato con cm³ 1,60 di latte; il 28 giugno con 2 cm³; nei giorni 2, 3, 5, 7, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 28, 29 luglio e 12, 14, 16, 18, 20, 21, 22, 26, 27, 28, 29 agosto, e 2, 3, 5, 10, 11, 12, 14, 17, 18 settembre, sempre con 5 cm³. Si uccide, per altri scopi, il 19 settembre, dopo 24 ore dall'ultima iniezione.

Coniglio N. 20 (di prot. 41) peso gr. 1970. Il trattamento ha luogo, come segue: cm³ 5 di latte, nei giorni 20, 23, 27, 30 dic. (1919) e 3, 6, 10, 14, 16, 21, 23, gennaio; cm³ 6 nel giorno 26 genn.; cm³ 7, il 28 genn.; cm³ 8, il 30 genn.; cm³, 9, il 2, 6, 9, 11, 13, 16, 18, 21 febbraio; cm³ 6 il 25 e 28 febbr. e 2 e 4 marzo; cm³ 15, nei giorni 6 e 9 marzo. Si trova morto il mattino del 10 marzo.

Coniglio N.º 21 (di prot. 38) peso gr. 2300. Questo animale, dal 12 dicembre (1919) al 14 gennaio (1920) ha subito il medesimo trattamento del coniglio N.º 17. Dipoi, è stato trattato con 5 cm³ nei giorni 16, 21 e 23 gennaio; con 6 cm³ nei giorni 26, 30 gennaio e 2, 6, 9 febbraio; con cm³ 7, nei giorni 11, 13, 16, 18, 21, 25, 28 febbraio, e 2 marzo. Per altri scopi, è iniettato, anche endovenosamente, con litio-carminio, nei giorni 26, 27, 29 febbraio e 3 marzo. Si uccide il 4 marzo.

Coniglio N.º 22 (di prot. A, 3) peso gr. 2000. Dal 30 Nov. (1920) al 18 gennaio ha subito il medesimo trattamento del coniglio N.º 15. In seguito, è stato iniettato, sempre con 6 cm³ di latte, nei giorni seguenti:

gennaio: 29
febbraio: 1, 5, 8, 12, 15, 19 22, 26
marzo: 1, 5, 8, 12, 15, 19, 22, 26,
aprile: 11, 13, 15, 18, 20, 22, 25, 27, 29

Durante questo lungo ed intensivo trattamento, mai furono osservati fenomeni tossici in seguito alla iniezione. È però da osservare che, a cominciare dalla fine di marzo, l' animale ha cominciato a dimagrire; verso la fine del trattamento il dimagrimento è assai notevole (peso, a fine aprile gr. 1280) ed è accompagnato da alterazioni trofiche della cute degli arti posteriori, e delle cute della faccia, specialmente intorno agli occhi ed al muso. Date le condizioni dell'animale, si sospende il trattamento; tuttavia, muore il 6 maggio, in grave cachessia.

Coniglio N.° 23 (di prot. X_1) peso gr. 2200. Nei giorni 21, 22 e 23 maggio (1920) riceve, ogni volta, una iniezione endovenosa di 8 cm³ di latte. Dipoi, il trattamento continua col metodo delle iniezioni subentranti, come segue: cm³ 4 + 4 nei giorni 24, 25, 26 maggio; cm³ 5 + 5 nei giorni 27, 28, 31 maggio e 1, 2, 4, 5 giugno. Il 6 giugno riceve anche 5 + 5 cm³ ma, dopo la 2.ª iniezione, l'animale è agitato da lievi convulsioni, dalle quali presto si rimette. Il 7 giugno non si osserva alcun fenomeno tossico nè dopo la prima nè dopo la 2.ª iniezione. Il giorno 8 giugno l' animale tollera bene la 1.ª iniezione; dopo la 2.ª, invece, è assalito da gravissime convulsioni, e appena salvato da una prolungata respirazione artificiale. Per molti mesi si lascia in riposo; il trattamento vien ripreso il giorno 8 Novembre con 4 cm³ di latte; dopo l'iniezione, non si osserva alcun fenomeno tossico. Il 9 Nov. altra iniezione di 4 cm³, sopportata egualmente bene; il 15 Nov., invece, l'iniezione di eguale quantità provoca leggieri fenomeni di anafilassi, che si ripetono dopo l'inezione, anche di 4 cm³, fatta nel giorno seguente. Il 17 Nov., 4 cm³ di latte, che non provocano evidenti fenomeni; 18 Nov., iniezione della stessa quantità, bene tollerata; 19 Novembre, iniezione egualmente di 4 cm³, che produce forti convulsioni generali, e morte dell'animale, nonostante sia stata immediatamente praticata la respirazione artificiale.

Conigli N. 24 (di prot. A, 18); 25 (di prot. A, 19) 26; (di prot. A, 11); (27 di prot. A, 12); 28 (di prot. A, 13); 29 (di prot. A, 14); 30 (di prot. A, 15;) 31 (di prot. A, 10,; 32 (di prot. A, 7). Si tratta di un gruppo di conigli che sono tutt'ora in esperimento, e dei quali alcuni sottoposti a trattamento già da due mesi, alla data del 10 maggio, altri (come il N. 32) perfino da quattro mesi. Il decorso dell'intossicazione in questi animali sarà esaminato a suo tempo.

B. Esperimenti con latte bollito

Coniglio N. 33 (di prot. C, 1) peso gr. 1450. Riceve 10 cm³ nei giorni 11, 15, 18 e 22 gennaio (1921); l'ultima iniezione causa una forte crisi di convulsioni, dalle quali l'animale si rimette con la pronta somministrazione di etere e con la respirazione artificiale. Il 1 febbraio,

iniezione di 5 cm^3, tollerata senza evidenti fenomeni tossici. Tuttavia nei giorni seguenti l'animale è assai abbattuto; il 6 febbraio presenta anche, ad intervalli, scosse convulsive degli arti anteriori e posteriori. In tali gravi condizioni, si uccide.

Coniglio N. 34 (di prot. C, 2) peso gr. 1800. Nei giorni 11, 15, 18 e 22 gennaio (1921) riceve 10 $cm.^3$ di latte bollito, nei giorni 29 gennaio e 1 febbr. 8 cm^3; nei giorni 6 e 8 febbr. 7 cm^3. Muore subito dopo l'ultima iniezione, con sintomi di anafilassi.

Coniglio N. 35 (di prot. C, 3) peso gr. 1860. Dal giorno 11 gennaio (1921) al giorno 8 febbr., questo animale subisce il medesimo trattamento del coniglio precedente. In seguito, è inoculato con 7 cm^3 di latte bollito nei giorni 12, 15, 19, 22 febbr. e con 6 cm^3 nei giorni: 26 febbr. e 1, 5, 8, 12, 15, 19, 22 marzo. Il trattamento è sospeso, per il notevole dimagrimento dell'animale, che muore il 4 aprile.

C. Esperimenti con latte centrifugato

Coniglio N. 36 (di prot. B, 1) peso gr. 1500. Nei giorni 30 Nov. (1920) e 1, 2, 3 dicembre, riceve, rispettivamente, cm^3 10, 8, 7, 6 di latte centrifugato. Di poi, il trattamento continua col metodo delle iniezioni subentranti, come segue: cm^3 $3 + 4$ nei giorni 4, 5, 6, 7, 8 dicembre; il 10 dicembre, l'animale tollera bene la 1 iniezione di 3 cm^3, muore, invece, subito dopo la 2ª, di 5 cm^3, con sintomi classi i di anafilassi.

Coniglio N. 37 (di prot. B, 3) peso gr. 1800. Il trattamento comincia, come nell'animale precedente, il 30 nov. (1920) e continua, sino al 10 dicembre in egual modo. Di poi, l'animale è trattato con $3 + 5$ cm^3 nei giorni 12 e 13 dicembre, con $3 + 6$ cm^3 nei giorni 14 e 15 dic.; quest'ultima iniezione provoca abbattimento, stupore, nistagmo bilaterale per circa 1 minuto; di nuovo con $3 + 5$ cm^3 il 16 dic.; con $3 + 6$ cm^3 il 17, 18, 19 e 20 dicembre; soltanto con 6 cm^3 nei giorni 23 dic. 7, 11 e 15 gennaio. Il 18 gennaio l'inizione di 8 cm^3 produce una forte crisi anafilattica, che l'animale riesce a superare mediante la respirazione artificiale; ma rimane in stato di grande abbattimento, e muore il 20 gennaio, dopo 48 ore dall'ultima iniezione, e dalla crisi.

Coniglio N. 38 (di prot. B, 2) peso gr. 1700. Subisce il medesimo trattamento dell'animale precedente dal 30 nov. (1920, al 15 Gennaio; anche questo coniglio presenta abbattimento e nistagmo, dopo la 2ª iniezione del 15 dic., il 18 gennaio riceve però soltanto 6 cm^3, che tollera bene; eguale quantità è iniettata il 22 gennaio, ma questa volta, subito dopo l'iniezione insorgono fenomeni classici di anafilassi che provocano la morte dell'animale.

Coniglio N. 39 (di prot. B, 4) peso gr. 2600. Questo animale, dal 30 Nov. (1920) all'11 dic., subisce il medesimo trattamento del coniglio n° 37. Dipoi, è iniettato con quantità maggiori, e cioè: 12 dic., cm³ 3 + 9; 13 dic., cm³ 5 + 10; 14 dic. cm³ 6 + 10; 15 dic. cm³ 6 + 8; 16, 17, 18, 19 dic. cm³ 8 + 8; 7, 11, 15 genn. cm³ 8; 18, 22 genn. cm³ 10; 1, 5, 8, 12, 15 febbr. cm³ 8; dopo quest'ultima iniezione, l'animale ha presentato leggieri sintomi tossici accompagnati da un breve periodo di nistagmo bilaterale. In seguito, il trattamento continua, con cm³ 6, nei giorni: 22, 26 febbr. e 1, 5, 8, 12, 15, 19, 22 marzo; con cm³ 10 nei 11, 13, 15, 18, 20, 22, 25 27 aprile. Oltre i leggieri fenomini tossici osservati dopo l'iniezione del 15 febbr., l'animale ha tollerato apparentemente bene tutte le altre iniezioni. Soltanto, dai primi giorni di aprile comincia a dimagrare, e specialmente verso la fine del mese è notevolmente ridotto di peso (gr. 1850). L'ultima iniezione induce nell'animale uno stato di agitazione, accompagnato da tremori degli arti; il giorno dopo giace assai abbattuto; ogni tanto emette alte grida di dolore; spesso scuote tutto il corpo con movimenti sussultori, se sollecitato a camminare fa pochi passi incomposti, trascinando gli arti posteriori, e poi ricade. In queste gravi condizioni, si uccide.

Coniglio N. 40 (di prot. B, 1) peso gr. 1550. Trattato come il coniglio precedente dal 30 Nov. 1920 all' 11 dic.; il 12 dic. iniezione endovenosa di cm³ 3 + 5; il 13 dic. iniezione di eguali quantità, ma, dopo la 2, l'animale è assalito da una forte crisi anafilattica, dalla quale appena si rimette con la respirazione artificiale. Si lascia in riposo fino al giorno 7 genn.; in tal giorno, l'iniezione di 6 cm³ non produce alcun evidente fenomeno; così è pure ben tollerata una iniezione, di eguale quantità, fatta l'11 gennaio. Il 15 Gennaio, però, l' iniezione di 6 cm³ provoca una seconda grave crisi anafilattica: con la respirazione artificiale si salva l'animale. Nessun trattamento fino al 1° febbraio: in tal giorno, e a 8, 15, 22, 26, febbr. e 1, 5 marzo iniezione endovenosa di 6 cm³. Quest'ultima iniezione provoca immediatamente gravissimi fenomeni di anafilassi, con convulsioni e forte nistagmo bilaterale, a scosse ampie, orizzontali; con la somministrazione di etere, le convulsioni cessano completamente, ed il nistagmo si riduce molto, di ampiezza e di frequenza, pure persistendo piccole scosse dei globi oculari. Se, in queste condizioni, si allontana l'etere, e si fa respirare all'animale aria libera, ricominciano le convulsioni ed il forte nistagmo; i quali fenomeni si affievoliscono nuovamente con l'etere. La dilatazione pupillare è enorme, sia quando il nistagmo è forte, sia quando è leggiero. La grave crisi dura circa lora, durante la quale si ripete per varie volte l'esperimento con l'etere, sotto l'azione di questa sostanza, l'animale è in narcosi, ed ogni fenomeno è quasi scomparso; appena si allontana l'etere,

ricomincia il respiro affannoso e profondo, il nistagmo forte, ed i movimenti convulsivi di qualche arto, o movimenti pendolari della testa. L'animale è lasciato in riposo, sino al 15 aprile; in tal giorno e a 18, 20, 22, 25 aprile riceve iniezione endovenosa ogni volta di 6 cm³ Nessun fenomeno si osserva dopo le prime iniezioni, ma subito dopo l'ultima, l' animale è assalito da una 4ª grave crisi anafilattica, che anche questa volta si presenta prima con forte nistagmo immediatamente seguito da convulsioni. Si pratica la narcosi eterea, durante la quale cessa ogni fenomeno; l'animale rimane in profonda narcosi circa 15 minuti; quando si sveglia i fenomeni non si ripresentano. Il 27 aprile riceve una iniezione di cm³ 6, che non produce alcun fenomeno evidente: dipoi si sospende il trattamento, perchè l' animale è piuttosto dimagrito e comincia a presentare alterazioni trofiche della cute, specialmente alle estremità degli arti, e alla faccia, intorno agli occhi. Alla data del 20 maggio è ancora vivente, in condizioni gravemente cachettiche.

D. Esperimenti con caseina

Coniglio N. 41 (di prot. α) peso gr. 2000. Riceve una iniezione endovenosa di 1 gr. di casceina, che è tollerata senza evidenti fenomeni; dopo 24 ore, per altri scopi, si uccide.

Coniglio N. 42 (di prot. 44) peso gr. 1830. Nei giorni 3 e 5 dic. (1919) riceve iniezione endovenosa di gr. 0,25 di caseina; nei giorni 11, 13, 15, 18 dic. iniezione di gr. 0,20. Si trova morto il mattino del 22 dicembre.

Coniglio N. 43 (di prot. 39) peso gr. 1900. Nei giorni 3 e 5 dic. (1919) riceve iniezione endovenosa di gr. 0,25 di caseina; nei giorni 11, 13, 15, 18, 23 dic., iniezione di gr. 0,20; nei giorni 27 e 30 dic. e 3 e 6 gennaio, iniezione di gr. 0,50; nei giorni 10, 13, 15, 21, 23, 26, 28 30 genn. iniezione di gr. 0,60; nei giorni 2 e 6 febbr. di gr. 0,80; nei giorni 9, 11, 13, 16, 21, 25, 28 febbr. e 2 e 4 marzo, iniezione di gr. 1 di caseina. Tutte le iniezioni furono sopportate apparentemente bene. Per altri scopi, l'animale si inietta endovenosamente con litio-carminio nei giorni 26, 27 e 29 febb. e 3 marzo; si uccide nel pomeriggio del 4 marzo.

Coniglio N. 44 (di prot. 42) peso gr. 1950. Questo animale ha subito il medesimo trattamento del coniglio precedente, dal 3 dic. (1919) al 4 marzo. In seguito, è iniettato, sempre con 1 gr. di sostanza, nei seguenti giorni: 6, 9, 25, marzo e 7 e 9 aprile. Verso la meto di marzo comincia il dimagrimento dell'animale, accompagnato dalle alterazioni trofiche della cute, già descritte in altri conigli. Si uccide, per altri scopi, dopo 2 ore dall'ultima iniezione.

Riassunto e Conclusioni

Dagli esperimenti soprariferiti, risulta:

1.° È ben scarsa la tossicità primaria del latte crudo, o bollito, o centrifugato, e della caseina.

2.° Le iniezioni intravenose seguenti alla prima, e nella stessa quantità, fatte in giorni successivi, o in giorni alterni, o anche con intervallo di 2 o 3 giorni, sono, in generale, ben tollerate dall'animale, almeno fino ad un certo periodo di tempo, che può stabilirsi di circa 3 settimane. Non sono possibili dati precisi, essendo varia la resistenza individuale di ciascun animale.

3.° Nel corso del trattamento, possono insorgere veri fenomeni anafilattici, dimostratisi tali, oltre che per gli altri sintomi, anche per il notevole abbassamento di temperatura, come risulta da altre mie ricerche. (*)

4.° È possibile qualche volta far rimettere gli animali dallo shock anafilattico, con la respirazione artificiale e somministrazione di etere.

5.° La morte degli animali avviene, in generale, per anafilassi acuta, o protratta.

6.° Col metodo di Rosenau e Anderson, o con quello combinato di Rosenau-Anderson e di Besredka è possibile prolungare il trattamento per un tempo notevole, anche per parecchi mesi. Il trattamento con questi metodi, non impedisce, però, nella maggior parte dei casi, l'insorgenza di fenomeni anafilattici, ma soltanto ritarda la comparsa dello stato anafilattico.

7.° Gli animali che avevano superato una prima crisi anafilattica, non si dimostrarono maggiormente resistenti all'iniezione della medesima quantità di antigeno, fatta dopo 2 o 3 giorni dalla crisi.

8.° Quando il trattamento riesce possibile per un lungo periodo, gli animali vanno incontro a fenomeni di cachessia, e muoiono in questo stato, anche se il trattamento vien sospeso.

Circa i risultati soprariferiti, si possono fare le seguenti considerazioni:

(*) Pentimalli - Studi sull' intossicazione proteica. VI. Comportamento della temperatura del corpo. Archivio di Scienze biologiche. 1921.

La scarsa tossicità primaria del latte, e della caseina, può esser messa in rapporto con quanto è noto per ricerche di altri Autori, e mie, dalle quali è risultato che le sostanze proteiche anafilatizzanti possono essere primariamente atossiche, come l'albumina di uovo, il siero di cavallo, ecc. Una tossicità primaria, p. es. delle tossialbumine, delle fitoalbumose, del siero di anguilla ecc., è dovuta, secondo Doerr e Raubitschek, alla contemporanea presenza di due antigeni: una tossina, ed una sostanza proteica specifica, che possono anche avere una attività biologica separata. Ma il latte e le altre sostanze da me adoperate, non si dimostrarono tossiche neanche nelle iniezioni seguenti, e solo dopo un certo periodo del trattamento ebbero effetto tossico, esplicantesi con fenomeni classici di anafilassi acuta, o protratta. Uno stato di immunità, di antianafilassi, non fu, quindi, raggiunto, nonostante che parecchi animali siano stati trattati contemporaneamente con iniezioni di antigeno durante il tempo di incubazione, e con dosi cosidette subentranti Tutto quel che si è potuto ottenere, con la combinazione di questi metodi, fu un ritardo nella comparsa dello stato anafilattico; ritardo notevolissimo per alcuni animali, ma per altri poco importante, aggirantesi intorno alle 3 settimane dalla prima iniezione. Essendochè i fattori (specie animale, dose sensibilizzante, modo delle iniezioni, ecc.) dai quali dipende la durata del tempo d'incubazione dello stato preanafilattico, erano, per molti animali, eguali, la maggiore o minore resistenza di essi, deve essere attribuita ad una diversa recettività individuale.

Nella maggior parte dei casi, la crisi anafilattica ha portato rapidamente a morte gli animali, ma alcune volte essi superarono il grave stato, o spontaneamente, o con l'aiuto della narcosi eterea. Era da supporsi, anche per quanto è noto dagli esperimenti fatti nelle cavie, che lo shock anafilattico avesse indotto uno stato refrattario, dovuto, secondo Friedberger, ad una saturazione degli anticorpi anafilattici, invece gli animali non si dimostrarono maggiormente resistenti alle successive iniezioni di antigeno, come appare dalla tabella, a pag. seguente concernente gli animali che, nel corso del trattamento, presentarono fenomeni anafilattici, prima dello shock mortale. E tutto al più, per alcuni casi, potrebbe forse dirsi, che un aumento di resistenza, se pure stabilitosi immediatamente dopo lo shock, è di assai breve durata; certamente non più di 1 o 2 giorni, nel caso il trattamento venga continuato.

TABELLA

Num. del Coniglio	DATA	Quantità iniettata	OSSERVAZIONI
6	12-3-921	8 cm^3	convulsioni, nistagno bilaterale.
	15-3-921	8 cm^3	forti convulsioni; all'indomani si trova morto.
9	15-3-921	8 cm^3	vertigini, nistagmo.
	19-3-921	7 cm^3	nistagmo, forti convulsioni; morte.
11	18-12-920	3 cm^3 + 5 cm^3	nessun sintomo. leggieri sintomi di anafilassi.
	19-12-921	3 cm^3 + 5 cm^3	nessun sintomo. nessun sintomo.
	20-12-920	3 cm^3 + 5 cm^3	nessun sintomo. forti convulsioni; morte.
23	6-6 920	5 cm^3 + 5 cm^3	nessun sintomo. lievi convulsioni.
	7-11-920	5 cm^3 + 5 cm^3	nessun sintomo. nes un sintomo.
	8-11-920	5 cm^3 + 5 cm^3	nessun sintomo. gravissimi fenomeni di anafilassi. Si sospende il trattamento per cinque mesi.
	8-11-920	4 cm^3	nessun sintomo.
	9-11-920	id.	nessun sintomo.
	15-11-920	id.	leggieri fenomeni di anafilassi; convulsioni.
	16-11-920	id.	leggieri fenomeni di anafilassi; convulsioni.
	17-11-920	id.	nessun sintomo.
	18-11-920	id.	nessun sintomo.
	19-11-920	id.	gravissimi fenomeni di anafilassi; morte.

Assai istruttivo, è, infine, il decorso dell'intossicazione proteica nel coniglio N. 40 (trattato con latte crudo, centrifugato), il quale ha sopportato perfino 4 gravi crisi anafilattiche, e vive tutt'ora (20 maggio), quantunque ridotto in miserrime condizioni di cachessia. Per quanto, dopo ogni crisi, il trattamento sia stato ripreso con un intervallo notevolmente lungo (24, 16, 39 giorni), ciò che potrebbe far pensare ad una scomparsa dello stato antianafilattico, se questo si fosse stabilito, pure è da notare che il tempo in cui si è di nuovo resa manifesta la tossicità del latte, ad ogni ripresa di trattamento, è accorciato (8-7 giorni), di fronte al tempo di incubazione di quando l'animale ha cominciato il trattamento (14 giorni). Ciò appare più specialmente chiaro nel 2° periodo (gennaio) e nel 4.° (aprile), anzichè nel 3.°, nel quale le iniezioni si seguirono ad intervalli più lunghi. In complesso, tutti i fatti da me osservati dimostrano che, nei conigli, per il trattamento con latte o con i suoi derivati, usati nella quantità e nei modi descritti, non si produce uno stato di immunità, o di antianafilassi. Forse l'antianafilassi specifica, nella forma rigorosa in cui è stata descritta, si produce soltanto nelle cavie, dove rappresenta un fenomeno regolare, per l'iniezione di antigeno fatta nel periodo preanafilattico (R o s e n a u e A n d e r s o n, O t t); ma, nei conigli, di fronte ai risultati positivi di B e s r e d k a, de G a s p e r i, B r i o t, ecc., stanno i risultati negativi di A r t h u s, F r i e d e m a n n, P i c k e e Y a m a n o u c h i, D o e r r e M o l d o v a n, ecc.

Debbo, infine, richiamare l'attenzione circa l' influenza che l'intossicazione proteica con latte esercita sulle condizioni generali degli animali. Non appena riesce possibile di prolungare il trattamento per un certo tempo, gli animali perdono la loro vivacità, dimagriscono, il pelo si fa irto; in seguito, il pelo cade a chiazze, si presentano disturbi trofici della cute, che portano alla formazione di croste sanguinanti, specialmente nelle estremità degli arti, intorno al muso e agli occhi. o anche ulcerazioni; qualche volta si osservano anche edemi, specialmente intorno al muso. In breve, l' animale diventa cachettico. Non pare che questo stato sia legato ad una avvenuta crisi anafilattica, durante il corso del trattamento; p. es. i con. 22 e 39 morirono in condizioni di estrema cachessia, e tuttavia mai avevano sofferto un vero shock anafilattico. D'altra parte, il con. 23 p. es., che

era stato tenuto in osservazione per cinque mesi dopo la crisi, era, dopo questo tempo, certamente in condizioni generali non buone, ma ancora non propriamente cachettiche. Senza alcun dubbio, però, la cachessia può accompagnarsi anche a ripetuti shock anafilattici (con. 40). Arthus, nella nota divenuta classica, ha accennato al fatto che gli animali sensibilizzati per siero di cavallo, e sopravvissuti all'iniezione intravenosa di siero, presentavano, in seguito, fenomeni cachettici. Nei lavori di Besredka, trovo la seguente frase: « le lait cru souvent fait maigrir les animaux et les cachectise à la longue ». Anche altri Autori, p. es. Schittenhelm e Weichardt, per proteine diverse, Segale per il peptone, Dold per estratti di organi, etc., hanno osservato che gli animali vanno incontro a fenomeni cachettici. Io credo che la cachessia di cui si parla, dovuta all' intossicazione proteica cronica, meriti di esser considerata assai più di quel che fin'ora non sia stato, perchè di grande importanza, non solo da un punto di vista teorico, ma anche per l'interpetrazione di alcune forme morbose, come dimostrerò in altri lavori.